

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. КАРАЗІНА**



КУЗНЕЦОВ ОЛЕКСІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ

УДК: 612.017:615.834:615.83+615.34:547:616.24

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ У КОРЕКЦІЇ ІМУННИХ РОЗЛАДІВ
АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ ТА ДІАЛІЗАТУ
ЛЕЙКОЦИТІВ У ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ У ПОЄДНАННІ З
АЛЕРГІЧНИМ КОН'ЮНКТИВІТОМ**

14.03.08 – імунологія та алергологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, доцент
Пілецький Анатолій Михайлович,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри клінічної, лабораторної
імунології та алергології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий
співробітник

Гогунська Інна Володимирівна,
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф.
І. С. Коломійченка НАМН України»,
заступник завідувача Центру алергічних
захворювань верхніх дихальних шляхів;

доктор медичних наук, професор
Чернуський Вячеслав Григорович
Харківський національний університет імені
В.Н. Каразіна МОН України,
завідувач кафедри педіатрії.

Захист відбудеться 11 травня 2021 р. о 14-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «10» квітня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33
доктор медичних наук, доцент



Тетяна ЛЯДОВА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Алергічний риніт (АР) та кон'юнктивіт становлять глобальну проблему охорони здоров'я, що за рівнем нанесених економічних збитків давно переткнули межі суто медичної проблематики, так як на АР хворіє до 40 % населення Земної кулі за даними Європейського документу з риносинуситів (EPOS, 2012). Із розвитком АР пов'язують зниження показників працездатності на виробництві, продуктивності навчання, здорового відпочинку (Пухлик С. М., 2011; Гогунська І. В., 2014; Мельников О. Ф., 2015, Чоп'як В. В., 2015). Одним із ускладнень АР та кон'юнктивіту при тривалому перебігу є розвиток atopічної бронхіальної астми (Попов М. М., Чернуський В. Г., 2011).

В Україні простежується безперервне збільшення зростання кількості захворюваності та тяжкості перебігу АР з сенсibilізацією до пилку амброзії.

З огляду на важливу роль імунної системи у патогенезі алергічного риніту, велике місце у лікуванні цієї патології займає алергенспецифічна імунотерапія (АСІТ). Нові технології в алергології дозволяють не тільки виявляти специфічні антитіла, а й виявляти структуру алергенних протеїнів, які винні у сенсibilізації організму до тих чи інших алергенів (Гогунська І. В., 2010; Кузнецова Л. В. та ін., 2011). Порухення стану імунної системи при АР вимагає певних імунокорегуючих впливів у складі лікувальних комплексів, але коло наявних імуномодуляторів для корекції імунних розладів у хворих на АР все ще недостатньо широке. АСІТ при лікуванні хворих на АР за допомогою причинних алергенів є малоефективною, так як не враховуються імунологічні зміни в організмі у даного контингенту хворих (Попов М. М., Чернуський В. Г., 2014).

Для успішного проведення лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення функціонування імунної системи, потрібно чітко визначити роль окремих її ланок в розвитку запального та алергічного процесів, встановити чіткі критерії функціональних порушень та кількісних показників в імунній системі, що дозволить визначити різні репрезентативні групи хворих на алергічний риніт для подальшої специфічної і неспецифічної імунотерапії.

Ось чому детальний аналіз імунопатологічного процесу з урахуванням значення кожного із чинників, що беруть участь у його реалізації при АР та кон'юнктивіті може допомогти у розв'язанні питань із підвищенням ефективності діагностики, лікування, профілактики та прогнозу життя хворих на АР та кон'юнктивіт.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Вивчення сучасних методів діагностики наявності мажорних та мінорних алергенів, аутоімунних процесів при алергічних захворюваннях та імунопатологічних станах; імуномодулююча та алергенспецифічна імунотерапія», (№ держреєстрації 0115U002162). Дисертант проводив клінічний огляд хворих та виконував імунологічні дослідження до та після проведення АСІТ.

Мета і завдання дослідження. *Мета* – визначення ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК) до пилку амброзії.

Завдання дослідження:

1. Визначити анамнестичні дані та супутню патологію, яка зустрічається у хворих на САРК та формує фон до сенсibilізації організму.
2. Визначити характер імунних розладів у хворих на САРК з середньотяжким та тяжким перебігом.
3. Встановити розлади у цитокіновій мережі хворих на САРК з середньотяжким і тяжким перебігом.
4. Розробити алгоритм імунотерапії хворих на САРК з урахуванням ступеню перебігу захворювання та характеру імунних розладів.
5. Дослідити ефективність застосування неспецифічних імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній у поєднанні з АСІТ у корекції імунних розладів хворих з середньотяжким та тяжким перебігом захворювання.
6. Вивчити вплив імунотерапії на клінічний перебіг захворювання у осіб з середньотяжким та тяжким перебігом САРК.

Об'єкт дослідження: хворі на алергічний риніт з сенсibilізацією до пилку амброзії, які дали добровільну згоду на лікування за допомогою алергенспецифічної імунотерапії, препаратів Імодин та Поліоксидоній.

Предмет дослідження: вивчення імунологічних (клітинних, гуморальних, інтерферогенезу, цитокінового профілю) показників у процесі лікування хворих на АР з сенсibilізацією до пилку амброзії, випробування нових терапевтичних підходів до корекції при використанні імуноактивних препаратів при використанні молекулярної імунодіagnostики.

Методи дослідження: загальноклінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні (визначення у сироватці крові IgA, IgM, специфічного IgG, загального IgE, специфічного IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНП α , ІНФ γ , фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові), статистичний аналіз.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Вперше доведено, що САРК формується з структури сукупної патології, прогресуючої сенсibilізації та алергізації організму, на якому реалізуються прояви алергічних реакцій та сила імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунологічних реакцій організму та тяжкість перебігу САРК.

У роботі надано розгорнуту характеристику характеру імунних розладів хворих на САРК. Показано, що середньотяжкий перебіг САРК перебігає на тлі порушень у Т-клітинній ланці імунітету та дисбалансу у цитокіновій мережі. Тяжкий перебіг характеризується порушеннями у Т-клітинній та фагоцитарній

ланках імунітету, підвищеним рівнем у сироватці крові ЦК усіх розмірів, цитокиновим дисбалансом та співвідношенням ІЛ-4/ІНФγ.

Вперше науково обґрунтовано та доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

Вперше доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжким перебігом дозволяє у повній мірі відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокиновий стан, застосування АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокиновій мережі.

Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидоній сприяє нормалізації гуморальної, клітинної та неспецифічної ланок імунітету, більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж при застосуванні окремо АСІТ та можливої подальшої трансформації в atopічну форму бронхіальної астми.

Практичне значення отриманих результатів.

У роботі доведено, що у хворих з середньотяжким та тяжким перебігом САРК в анамнезі має місце висока частота захворювань ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, отит), дихальної системи (ГРЗ, гострий бронхіт, пневмонія) та супутня патологія ШКТ (хронічний гострий гастрит, хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, дисбактеріоз кишківника) та сенсibiliзація до харчових продуктів.

На підставі отриманих результатів удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих на САРК з середньотяжким перебігом, АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих на САРК з тяжким перебігом сприяє відновленню імунного статусу хворих, зниженню рівня загального та специфічного IgE до рівня референтних значень, довготривалому зниженню основних клінічних проявів захворювання.

Запропоновано комплексний підхід до використання імуномодуляторів Імодин та Поліоксидоній і АСІТ до мажорних компонентів алергенів амброзії у хворих на САРК, що дає можливість підвищити їх лікування, знизити частоту загострення САРК, побічної дії АСІТ, дозволяє контролювати перебіг захворювання та запобігати трансформації в atopічну форму бронхіальної астми.

Результати роботи впроваджено у лікувально-діагностичний процес КНП «Березанська міська лікарня Березанської міської ради» (акт впровадження від 15.04.2019 р.) та у навчальний процес кафедри клінічної, лабораторної

імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (акт впровадження від 14.01.2019 р.)

Особистий внесок дисертанта. Автором самостійно здійснено інформаційно-патентний пошук, обґрунтовано актуальність і необхідність дослідження, мету і завдання роботи. Особисто розроблено програму дослідження, обґрунтовано і відібрано методи дослідження, створено форму протоколу результатів обстеження та внесення їх до електронної бази даних. Клінічний матеріал автором зібрано на клінічній базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» м. Київ). Автор самостійно провів клінічне обстеження хворих, виконав аналіз результатів досліджень та їх статистичну обробку, здійснив узагальнення та аналіз отриманих даних, їх оформлення. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, підготовлені до друку наукові статті, створені ілюстрації та разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. Запозичення досліджень інших авторів відсутні.

Апробація результатів дисертації. Результати проведеного дослідження, які включено до дисертаційної роботи, були оприлюднені та апробовані на наукових конференціях, з'їздах та симпозіумах в Україні, а також на міжнародних конференціях, зокрема на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика», 29-30 березня 2012 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунологія та алергологія: перспективи розвитку», 3-4 жовтня 2013 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань», 9-10 жовтня 2014 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, імунологія – сучасні досягнення та перспективи розвитку», присвяченої 30-річчю з дня заснування кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26-27 березня 2015 року, м. Київ; науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», 23-24 листопада 2016 року, м. Київ; щорічній науково-практичній конференції «Актуальні питання астми та алергії для практикуючих лікарів», 16 листопада 2017 року, м. Київ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія – сьогоднішня та перспектива» (до 100-річчя заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29-30 березня 2018 року, м. Київ.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 29 наукових праць: 6 статей у виданнях, що входять до переліку МОН України, 1 стаття у міжнародному зарубіжному виданні, 14 тез доповідей, 2 методичні рекомендації, 6 публікацій, які додатково відображають наукові результати дисертації.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена за загальноприйнятою формою на 177 сторінках машинописного тексту, включає анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів досліджень, висновки та практичні рекомендації, список використаних джерел, що містить 231 посилання (кирилицею – 180, латиницею – 51), додатки. Дисертація ілюстрована 44 таблицями і 1 рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринкон'юнктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсibiliзацією до пилку амброзії.

Дослідження та лікування хворих проводилось на базі кафедри клінічної, лабораторної імунології та алергології ТОВ Клініка імунології та алергології «Форпост» (м. Київ).

Діагноз САРК встановлювався згідно з наказом МОЗ України № 432 від 03.07.2006 року на підставі клінічних проявів захворювання та комплексного, лабораторного, імунологічного, молекулярного і інструментального обстеження.

Алергізація до пилку амброзії встановлювалась на основі алергологічного тестування флуоресцентним методом (ImmunoCAP, Phadia, Швеція).

Усім хворим проводились загальноклінічні, функціональні, рентгенологічні, імунологічні дослідження.

Програма імунологічних досліджень включала визначення у сироватці крові IgA, IgM, загального та специфічного IgG і IgE, ЦІК високомолекулярних, середньомолекулярних, низькомолекулярних, рівня гістаміна, серотоніна, діаміноксидази (ДАО), рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНПа, ІНФу, фенотипового складу лімфоцитів крові, бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів, фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

Фенотиповий склад лімфоцитів периферичної крові визначали на проточному цитометрі FACS Calibur (Becton Dickinson, США) із залученням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25 та програмного забезпечення Multi SET.

Проліферативну активність лімфоцитів оцінювали за рівнем спонтанної та фітогемаглютинін-індукованої (ФГА) бласттрансформації клітин у культурі *in vitro*. Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відсотком бластних форм.

Визначення рівня IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові проводили за допомогою методу імуоферментного аналізу, відповідно до методичних рекомендацій, які додаються до стандартних наборів реактивів «Загальний IgM, Загальний IgA, Загальний IgG, Загальний IgE-ІФА» («Хема», Росія).

Дослідження специфічних IgE і IgG проводили за допомогою імуофлуоресцентного методу ImmunoCAP («Phadia AB», Швеція).

Рівень циркулюючих імунних комплексів низьких, середніх і високих розмірів визначався за допомогою методу диференціальної преципітації у розчині ПЕГ 3 %, 4,5 %, 6 %.

Фагоцитарну активність клітин визначали цитологічним методом з використанням люмінесцентного мікроскопу «Olympus» CX 41 (Японія).

Активність клітин оцінювали за двома показниками:

ФІ, фагоцитарний індекс – кількість активних фагоцитів на 100 лейкоцитів через 30 хв інкубації у %;

ФЧ, фагоцитарне число – середня кількість мікроорганізмів, що знаходяться внутрішньоклітинно в 1 активному фагоциті, через 30 хв інкубації.

Кисневозалежну метаболічну активність фагоцитів вивчали у спонтанному та індукованому суспензією зимозану НСТ-тесті відповідно до рекомендацій. Різницю між величинами індукованого та спонтанного НСТ-тесту оцінювали як функціональний резерв (ФР) фагоцитуючих клітин.

Рівні цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІНФ γ , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНПа у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА з використанням наборів ЗАО «Вектор-БЕСТ» (с. Кольцово, Росія) згідно з інструкціями до наборів.

Визначення концентрації ДАО у сироватці крові здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи «VCM-diagnostik».

Визначення концентрації гістаміну та серотоніну у сироватці крові здійснювали методом вискоєфективної рідинної хроматографії з використанням вискоєфективного рідинного хроматографа «Хроматограф-500 № 27».

При вивченні впливу імунотерапії на імунні показники і клінічний перебіг захворювання усіх хворих було розподілено за групами. Хворих з середньотяжким перебігом (58 пацієнтів) було розподілено наступним чином:

Група 1А (базисна терапія + АСІТ + Імодин) – 20 хворих,

Група 1Б (базисна терапія + АСІТ) – 20 хворих,

Група 1В (базисна терапія) – 18 хворих.

Групи хворих з тяжким перебігом (62 пацієнта) було розподілено так:

Група 2А (базисна терапія + АСІТ + Імодин) – 22 хворих,

Група 2Б (базисна терапія + АСІТ) – 20 хворих,

Група 2В (базисна терапія) – 20 хворих.

На 2 етапі усі пацієнти (62 особи) отримували АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм. Було сформовано наступні групи:

Група 2А+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 22 пацієнти,

Група 2Б+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 20 пацієнтів,

Група 2В+ (базисна терапія + АСІТ + Поліоксидоній) – 20 пацієнтів.

Усім хворим базисна терапія (БТ), АСІТ та АСІТ + Імодин або Поліоксидоній призначались одночасно за 8 місяців до початку цвітіння амброзії.

Базисна терапія містила:

1) Синупрет (фітопрепарат, склад 1 драже: порошок кореня тирличу (*Gentiana lutea*) 6 мг, порошок квіток первоцвіту (*Primula veris*) 18 мг, порошок трави щавлю (*Rumex acetosa*) 18 мг, порошок квіток бузини (*Sambucus nigra*) 18 мг, порошок трави вербени (*Verbena officinalis*) 18 мг, препарат призначали по 2 драже 3 рази на добу);

2) Монтелукаст (сингуляр) 10 мг 1 раз на добу, курс лікування склав 2 місяці;

3) Азеластин інтраназально (попередньо очистивши носові ходи) - по 1 дозі аерозолу (0,14 мг / 0,14 мл) у кожний носовий хід 1 – 2 рази на добу (не рекомендується закидання голови) та кон'юнктивально - по 1 краплі у кожне око 3 – 4 рази на добу.

Надалі рекомендували туалет порожнини носа сольовими розчинами «Хьюмер ізотонічний» або «Аква Марис» 2 рази на добу.

Клінічний та імунологічний статус хворих вивчався до і після закінчення курсу АСІТ у поєднанні з Імодином або Поліоксидонієм.

Алергенспецифічну імунотерапію (АСІТ) проводили за стандартною схемою відповідно до інструкції виробника з використанням сертифікованих алергенів (табл. 1).

Таблиця 1

**Схема проведення ін'єкційного курсу АСІТ депо алергеном пилку
«Ambrosia artemisiifolia» фірми «Diater» (Іспанія).**

Ініціююча фаза:

№ з/п ін'єкції	Концентрація	Дозування	Кратність прийому
1-а	Концентрація 0,00124 mg/ml (зелена етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
2-а		0, 2 мл	
3-а		0, 4 мл	
4-а		0, 8мл	
5-а	Концентрація 0,0124 mg/ml (жовта етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
6-а		0, 2 мл	
7-а		0, 4 мл	
8-а		0, 8 мл	
9-а	Концентрація 0,124 mg/ml (червона етикетка)	0, 1 мл	Один раз на тиждень
10-а		0, 2 мл	
11-а		0, 4 мл	
12-а		0, 6 мл	
13-а		0, 8 мл	

Підтримуюча фаза: по 0,8 мл у концентрації 0,124 mg/ml, підшкірно, один раз на місяць, протягом 3-х років.

Імодин (номер реєстраційного посвідчення № UA/14479/01/01 від 07.07.2015 р.) призначали по 4 мл підшкірно. Курс становив 3 ін'єкції з інтервалом в 1 тиждень, четверта ін'єкція проводилась через місяць.

Поліоксидоній (номер реєстраційного посвідчення № UA/5334/01/01 від 25.10.2017 р.) призначали по 1 таблетки (12 мг) 2 рази на день впродовж 10 діб.

Ефективність комплексної терапії оцінювали за клінічними критеріями (відсутність або зменшення частоти та інтенсивності симптомів захворювання) та імунними показниками в порівняльній, основній та групі здорових осіб за ступенем відхилення значень показника від нормативу t-критерію Стьюдента, який є методом статистичного аналізу, що дозволяє з високим ступенем вірогідності оцінювати ефективність порівнюваних систем терапії за методом Е. С. Гублера, В. П. Голика (2003).

Результати досліджень та їх обговорення.

Клінічна характеристика хворих на САРК. Анамнестичні дані та структура супутньої патології. При проведенні диференціації анамнезу інфекційних захворювань у хворих на САРК із середньотяжким перебігом (n=201) було встановлено, що гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) спостерігались у 54 (26,9 %) хворих, вітряна віспа – у 16 (8,0 %), епідемічний паротит – у 12 (6,0 %), кір – у 11 (5,5 %), вірусний гепатит – у 4 (1,9 %) хворих, гострий бронхіт – у 36 (17,9 %), пневмонія – у 17 (8,5 %), скарлатина – у 6 (2,9 %), кишкова інфекція – у 7 (3,5 %), ангіна – у 25 (12,4 %), отит – у 13 (6,5 %) хворих.

У хворих з тяжким перебігом САРК (n=253), ГРЗ спостерігались у 59 (23,3 %) хворих, вітряна віспа – у 24 (9,5 %), епідемічний паротит – у 18 (7,1 %), кір – у 16 (6,3 %), вірусний гепатит – у 7 (2,8 %), гострий бронхіт – у 43 (17 %), пневмонія – у 19 (7,5 %), скарлатина – у 8 (3,2 %), кишкова інфекція – у 9 (3,6 %), ангіна – у 32 (12,6 %), отит – у 18 (7,1 %) хворих.

Поряд з високим інфекційним індексом у хворих на САРК при надходженні до стаціонару мали місце різноманітні супутні захворювання.

Спектр супутніх захворювань у хворих на САРК з середньотяжким перебігом визначається високим відсотком atopічного дерматиту – 11 (19 %), вторинної кардіопатії – 15 (25,9 %), хронічним гастритом – 19 (32,8 %), хронічним гастродуоденітом – 22 (37,9 %), хронічним холециститом – 21 (36,2 %), дискінезією жовчовивідних шляхів – 17 (29,3 %), сполучнотканинною дисплазією – 16 (27,6 %), харчової алергії – 18 (31,0 %), дисбактеріозом кишківника – 23 (39,7 %).

У хворих з тяжким перебігом САРК високий відсоток супутньої патології представлений хронічним тонзилітом – 17 (27,4 %), atopічним дерматитом – 22 (35,5 %), вторинною кардіопатією – 19 (30,6 %), хронічним гастритом – 27 (43,5 %), хронічним гастродуоденітом – 28 (45,2 %), дискінезією жовчовивідних шляхів – 21 (33,9 %), сполучнотканинною дисплазією – 26 (41,9 %), харчовою алергією – 25 (40,3 %), дисбактеріозом кишківника – 34 (54,8 %).

Узагальнюючи матеріали структури інфекційних захворювань в анамнезі та високий відсоток супутньої патології у хворих на САРК, яка підвищується від середньотяжкого до тяжкого перебігу можна констатувати, що перенесені та супутні захворювання сприяють сенсibilізації організму, обтяженню неспецифічної і специфічної імунореактивості організму, а при загостренні

атопічних і соматичних захворювань здатні викликати рецидив САРК та сприяти прогресуванню його перебігу.

Стан імунної системи та характер імунних розладів у хворих на САРК із середньотяжким та тяжким перебігом. Встановлено, що САРК середньотяжкого та тяжкого ступенів перебігає на тлі підвищення у периферичній крові відносного та абсолютного числа еозинофілів (у 5,6 та 6,0 рази відповідно) і базофілів (у 2,7 і 3,1 рази відповідно), підйому вмісту гістаміну (у 1,35 і 1,45 рази відповідно) та серотоніну (у 1,14 і 1,25 рази відповідно), зниження вмісту діаміноксидази (ДАО) на 15,4 % і 34,7 % відповідно, у порівнянні з групою здорових осіб.

У сироватці периферичної крові у пацієнтів обох груп спостерігається підвищений рівень загального та специфічного IgE до амброзії, рівня ЦІК усіх розмірів та комплементу (табл. 2, 3).

Звертає увагу, що у хворих 2 групи рівні ЦІК усіх розмірів були значно вищими, ніж у хворих 1 групи, а рівень низькомолекулярного ЦІК найвищим. Слід зазначити, що підвищення активності комплементу є позитивним зрушенням в імунній системі, тому що комплемент здатний контролювати рівень ЦІК та дисоціювати їх надмірні концентрації.

Таблиця 2

Рівень загального та специфічного IgE у хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n=30)
	середньотяжкий перебіг (n=58)	тяжкий перебіг (n=62)	
Загальний IgE, U/ml	147,5±5,9*	189,1±7,3*	26,3±1,3
Специфічний IgE, KU/L до амброзії (0 – 0,35 KU/L)	37,7±4,6*	46,9±3,7*	0,1±0,01

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

Таблиця 3

Концентрація ЦІК та активність комплементу у хворих на САРК

Показники, ум.од.	Групи хворих		Контрольна група (n=30)
	середньотяжкий перебіг (n=58)	тяжкий перебіг (n=62)	
ЦІК низькомолекулярні	63,8±6,1*	103,7±9,5*	45,3±3,4
ЦІК середньомолекулярні	79,0±8,1*	91,5±9,6*	60,3±2,1
ЦІК високомолекулярні	25,8±2,3*	27,1±3,5*	14,4±1,2
Комплемент СН50	85,0±4,3*	86,4±4,4*	71,5±3,2

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

У популяційному вмісті лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК середнього та тяжкого перебігу спостерігалось зниження вмісту CD3⁺-клітин, CD4⁺-клітин та бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів у РБТЛ. При цьому вміст В-лімфоцитів у 1 групі хворих був підвищений на 6,0 %, у хворих 2 групи – на 7,6 % у порівнянні з контрольною групою осіб (табл. 4, 5).

Таблиця 4

Фенотиповий склад лімфоцитів крові хворих на САРК

Показники	Групи хворих		Контрольна група (n=30)
	середньотяжкий перебіг (n=58)	тяжкий перебіг (n=62)	
Лімфоцити, $\times 10^9$	1,8 \pm 0,11	1,9 \pm 0,11	1,8 \pm 0,10
CD3 ⁺ - кл., %	61,8 \pm 3,3*	56,1 \pm 2,9*	69,2 \pm 2,3
CD4 ⁺ - кл., %	37,3 \pm 1,8*	35,4 \pm 1,7*	45,8 \pm 1,6
CD8 ⁺ - кл., %	22,3 \pm 1,3	21,8 \pm 1,3	22,9 \pm 1,1
CD16 ⁺ - кл., %	12,4 \pm 1,7	12,9 \pm 1,7	12,3 \pm 1,7
CD22 ⁺ - кл., %	23,5 \pm 1,3	23,9 \pm 1,4	22,1 \pm 1,2

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

У фагоцитарній ланці імунітету у хворих на САРК 1 групи достовірних змін не спостерігалось, а у пацієнтів 2 групи, навпроти, відмічалось достовірне ($p < 0,05$) зниження ФЧ та ФІ, а також показників стимульованого НСТ-тесту. ФЧ було знижено у 1,45 рази, ФІ – у 1,94 рази, стимульований НСТ – у 1,56 рази у порівнянні з показниками осіб контрольної групи.

Таблиця 5

Показники бласттрансформуючої активності Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК

Процент бластних форм лімфоцитів у РБТЛ	Характер перебігу захворювання		Контрольна група (n=30)
	середньотяжкий перебіг (n=58)	тяжкий перебіг (n=62)	
Спонтанна РБТЛ	6,1 \pm 0,7	5,6 \pm 0,6	7,3 \pm 0,6
Індукована ФГА РБТЛ	46,5 \pm 2,3*	40,1 \pm 2,2*	69,5 \pm 2,5

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою осіб.

У цитокиновій мережі хворих 1 та 2 груп спостерігалось підвищення прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ФНПа, ІЛ-6 і ІЛ-4 та зниження ІЛ-10 і ІНФ γ . Індекс співвідношення ІЛ-4/ІНФ γ був значно підвищений у обох груп пацієнтів у порівнянні з контрольною групою осіб (рис. 1).

У хворих на САРК 1 та 2 груп поряд з підвищенням рівня ІЛ-4 спостерігалось і підвищення ІЛ-13, який як і ІЛ-4 здатний стимулювати синтез ІgЕ та розвиток алергічних реакцій.

Рівні ІЛ-12 та ІЛ-18 у хворих 1 групи мали тенденцію до зниження, а у хворих 2 групи їх рівень був вірогідно нижчий, ніж у осіб контрольної групи

($p < 0,05$). Ці цитокіни є активаторами Th1-клітин та індукторами продукції ІНФ γ .

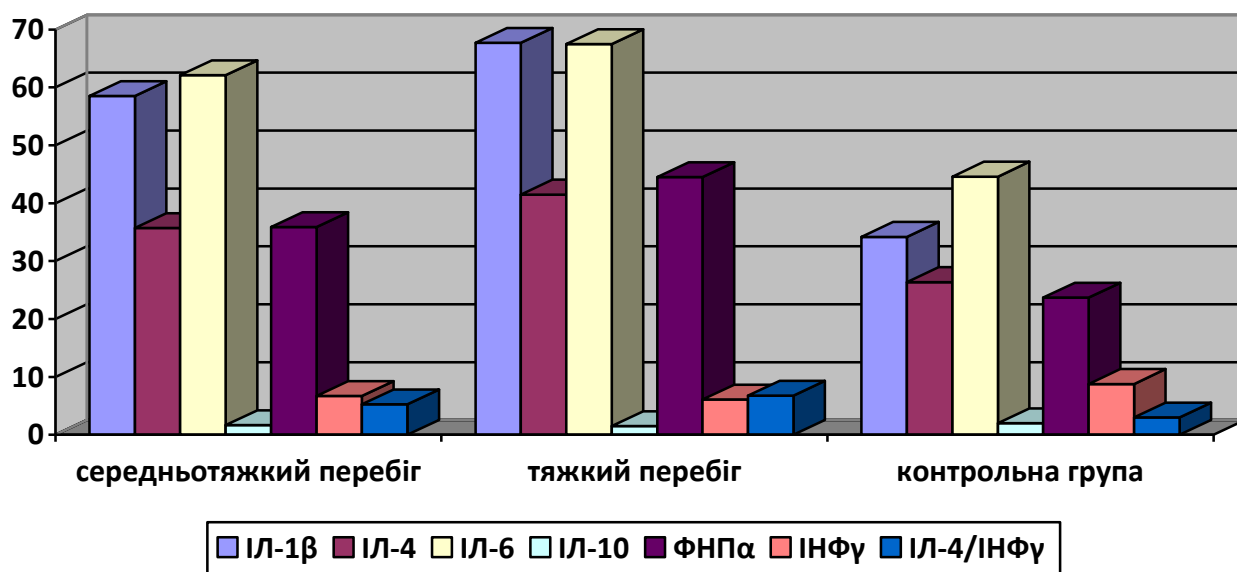


Рис. 1. Рівень найбільш інформативних цитокінів у сироватці крові хворих на САРК

Рівні цитокінів ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-12 та ІЛ-18 свідчать, що у хворих на САРК спостерігається переважання Th2 розвитку імунних реакцій над Th1 реакціями.

Узагальнюючи можна констатувати, що розвиток САРК відбувається на тлі розладів в імунній системі, зачіпаючи Т-, В- і фагоцитарну ланки імунітету та цитокінову мережу.

Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидоній на порушення в імунній системі хворих на САРК. Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з Імодином на імунний статус хворих на САРК з середньотяжким перебігом. Було встановлено, що застосування АСІТ та Імодину на фоні базисної терапії (підгрупа 1А) приводить до зниження загального та специфічного ІgЕ до рівня осіб контрольної групи (до терапії ці показники відповідно становили $147,9 \pm 7,9$ U/ml та $37,8 \pm 4,6$ KU/L, після терапії – $27,5 \pm 2,3$ U/ml та $0,19 \pm 0,02$ KU/L) та появи у сироватці крові специфічних ІgG у розмірі $12,45 \pm 0,9$ KU/L (до терапії – $0,27 \pm 0,03$ KU/L).

У контрольній групі осіб ці показники становили: загальний ІgЕ – $26,3 \pm 1,3$ U/ml, специфічний ІgЕ – $0,15 \pm 0,02$ KU/L, специфічний ІgG – $0,08 \pm 0,006$ KU/L.

Зниження рівнів загального та специфічного ІgЕ супроводжувалось відновленням лейкограми крові, зниженням у сироватці медіаторів імунзапалення – гістаміну у 1,35 рази і серотоніну у 1,27 рази та підвищенням рівня ДАО у 1,18 рази, які на кінець терапії не відрізнялись від відповідних значень осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

У пацієнтів, які на тлі базисної терапії отримували АСІТ (підгрупа 1Б) зрушення у вивчених показниках були менш значними, ніж у хворих підгрупи 1А, а рівні загального та специфічного ІgЕ на кінець терапії залишались

достовірно вищими, ніж у контрольній групі осіб ($p < 0,05$). У підгрупі 1Б рівень загального IgE становив $77,0 \pm 3,8$ U/ml, специфічного IgE $5,56 \pm 0,06$ KU/L, рівень специфічного IgG – $8,78 \pm 0,7$ KU/L та рівні гістаміну і серотоніну (відповідно $4,1 \pm 0,2$ нмоль/л, $80,5 \pm 10,1$ пг/мл) у крові хворих залишались достовірно вищими, ніж у осіб контрольної групи ($3,5 \pm 0,2$ нмоль/мл, $160,0 \pm 10,4$ пг/мл).

У хворих підгрупи 1В, які отримували тільки базисну терапію, достовірних змін у рівнях загального та специфічного IgE, рівнях гістаміну, серотоніну та ДАО не відбувалось.

У пацієнтів підгрупи 1А, які отримували АСІТ та Імодин спостерігалась нормалізація показників Т-ланки імунітету та нормалізація співвідношення Th1/Th2–клітин, судячи з показників ІНФγ/ІЛ-4.

У пацієнтів підгруп 1Б та 1В суттєвих зрушень не спостерігалось (табл. 6).

Фагоцитарна активність лейкоцитів крові після проведеної терапії у пацієнтів підгруп 1А, 1Б та 1В достовірно не змінювалась. На початок терапії ФЧ, ФІ та показники НСТ-тесту були на рівні показників осіб контрольної групи.

Таблиця 6

Фенотипний склад лімфоцитів та бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів периферичної крові хворих на САРК із середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+ Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
Лімфоцити, $\times 10^9$	$1,9 \pm 0,11$ $2,0 \pm 0,11$	$1,9 \pm 0,11$ $1,9 \pm 0,11$	$1,9 \pm 0,11$ $1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,10$
CD3 ⁺ - кл., %	$61,7 \pm 3,3^*$ $70,1 \pm 3,6^{**}$	$61,7 \pm 3,3^*$ $64,5 \pm 3,6$	$61,8 \pm 3,3^*$ $62,4 \pm 3,5^*$	$69,2 \pm 2,3$
CD4 ⁺ - кл., %	$37,3 \pm 1,8^*$ $46,4 \pm 1,8^{**}$	$37,1 \pm 1,8^*$ $40,5 \pm 1,8^*$	$37,5 \pm 1,8^*$ $38,9 \pm 1,8^*$	$45,8 \pm 1,6$
CD8 ⁺ - кл., %	$22,3 \pm 1,3$ $23,8 \pm 1,4$	$22,2 \pm 1,3$ $22,9 \pm 1,3$	$22,3 \pm 1,3$ $22,4 \pm 1,3$	$22,9 \pm 1,1$
CD16 ⁺ -кл., %	$12,4 \pm 1,7$ $13,1 \pm 1,8$	$12,6 \pm 1,7$ $12,9 \pm 1,8$	$12,2 \pm 1,7$ $12,3 \pm 1,7$	$12,3 \pm 1,7$
CD22 ⁺ -кл., %	$23,1 \pm 1,3$ $24,5 \pm 1,4$	$23,6 \pm 1,3$ $23,9 \pm 1,4$	$23,8 \pm 1,3$ $23,9 \pm 1,3$	$22,1 \pm 1,2$
РБТЛ з ФГА	$46,5 \pm 2,3^*$ $68,8 \pm 3,5^{**}$	$46,1 \pm 2,3^*$ $51,4 \pm 2,6^*$	$46,9 \pm 2,3^*$ $49,4 \pm 2,6^*$	$69,5 \pm 2,5$

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p < 0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Під впливом запропонованої терапії у хворих підгруп 1А, 1Б, 1В спостерігалось зниження рівня у сироватці крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α), ІЛ-4, ріст рівня ІНФ γ та відновлення співвідношення ІЛ-4/ІНФ γ (табл. 7). Повна нормалізація у цитокіновій мережі відбувалась лише у хворих, які отримували АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодином.

Таблиця 7

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на САРК з середньотяжким перебігом захворювання до та після проведення терапії

Показники, пг/мл	Підгрупи хворих			Контрольна група
	1А	1Б	1В	
	БТ+АСІТ+Імодин	БТ + АСІТ	БТ	
ІЛ-1 β	$\frac{58,3 \pm 4,1^*}{37,5 \pm 3,8^{**}}$	$\frac{58,4 \pm 4,1^*}{47,3 \pm 4,0^{*,**}}$	$\frac{58,8 \pm 4,1^*}{51,0 \pm 4,1^*}$	34,2 \pm 3,4
ІЛ-4	$\frac{35,8 \pm 3,2^*}{26,9 \pm 2,6^{**}}$	$\frac{35,4 \pm 3,2^*}{29,9 \pm 2,8}$	$\frac{35,9 \pm 3,2^*}{32,1 \pm 3,2}$	26,4 \pm 2,3
ІЛ-6	$\frac{62,0 \pm 5,1^*}{48,3 \pm 5,0^{**}}$	$\frac{62,2 \pm 5,1^*}{53,8 \pm 5,0^*}$	$\frac{62,1 \pm 5,1^*}{56,3 \pm 5,1^*}$	44,6 \pm 3,9
ІЛ-10	$\frac{1,7 \pm 0,1^*}{2,0 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{1,7 \pm 0,1^*}{1,8 \pm 0,1^*}$	$\frac{1,7 \pm 0,1^*}{1,7 \pm 0,1^*}$	2,0 \pm 0,12
ІЛ-12	$\frac{26,0 \pm 2,5}{27,1 \pm 2,5}$	$\frac{26,2 \pm 2,5}{26,8 \pm 2,5}$	$\frac{26,1 \pm 2,5}{26,5 \pm 2,5}$	31,4 \pm 3,6
ІЛ-13	$\frac{44,7 \pm 2,6}{40,4 \pm 2,5}$	$\frac{44,6 \pm 2,6}{42,7 \pm 2,6}$	$\frac{44,2 \pm 2,6}{43,5 \pm 2,6}$	40,2 \pm 2,3
ІЛ-18	$\frac{245,4 \pm 12,1}{261,5 \pm 12,9}$	$\frac{245,9 \pm 12,1}{259,4 \pm 12,7}$	$\frac{246,1 \pm 12,1}{251,5 \pm 12,7}$	267,1 \pm 12,6
ФНП α	$\frac{36,0 \pm 3,3^*}{25,1 \pm 2,8^{**}}$	$\frac{35,9 \pm 3,3^*}{28,1 \pm 2,9^{**}}$	$\frac{35,8 \pm 3,3^*}{30,6 \pm 3,3^*}$	23,7 \pm 2,1
ІНФ γ	$\frac{6,6 \pm 0,6^*}{8,5 \pm 0,7^{**}}$	$\frac{6,7 \pm 0,6^*}{7,4 \pm 0,7}$	$\frac{6,7 \pm 0,6^*}{6,9 \pm 0,7^*}$	8,8 \pm 0,6
ІЛ-4/ІНФ γ	$\frac{5,4 \pm 0,4^*}{3,1 \pm 0,3^{**}}$	$\frac{5,2 \pm 0,4^*}{4,0 \pm 0,4^{*,**}}$	$\frac{5,3 \pm 0,4^*}{4,6 \pm 0,4^*}$	3,0 \pm 0,2

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p < 0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин на імунний статус хворих на САРК із тяжким перебігом. Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодулятором Імодин (2А група), що виявило високу ефективність у відновленні імунного статусу хворих на САРК з середньотяжким перебігом, у хворих з тяжким перебігом не виправляло у повній мірі імунні порушення. У сироватці крові хворих після проведеної

терапії у 3 рази залишався підвищеним рівень загального IgE ($80,2 \pm 2,54$ U/ml, у контрольній групі – $26,3 \pm 1,3$ U/ml) та у 15,7 рази специфічного IgE ($2,36 \pm 0,04$ KU/L, у контрольній групі – $0,15 \pm 0,02$ KU/L). У сироватці крові хворих залишались у достовірно вищій концентрації рівні гістаміну та серотоніну, ЦІК усіх розмірів, нижчим показники фагоцитарної активності лейкоцитів крові – ФЧ, ФІ, сп. НСТ-тест у порівнянні з контрольною групою осіб.

У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання після зазначеної терапії також залишався не скорегованим цитокиновий профіль. У сироватці крові залишались вищими рівні ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПа, ІЛ-4, нижчий рівень ІНФγ, ніж у осіб контрольної групи. Індекс ІЛ-4/ІНФγ складав $4,9 \pm 0,5$, у контрольній групі – $3,0 \pm 0,2$. У хворих 2Б групи, які отримували базисну терапію у поєднанні з АСІТ, та 2В групи, які отримували тільки базисну терапію, достовірних змін в імунних показниках рівнів гістаміну, серотоніну та ДАО не спостерігалось ($p < 0,05$).

Вплив АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм на імунний стан хворих на САРК із тяжким перебігом. Враховуючи, що після запропонованої терапії у хворих не спостерігалось відновлення імунного статусу та найбільш вразливою ланкою імунітету була фагоцитарна, було запропоновано на другому етапі терапії таким пацієнтам призначати АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

Після проведення АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм у пацієнтів усіх трьох підгруп 2А+, 2Б+, 2В+ спостерігалось достовірне зниження рівня загального і специфічного IgE та достовірне зростання рівня специфічного IgG (табл. 8).

Таблиця 8

Рівень загального та специфічного IgE та IgG у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
Загальний IgE, U/ml ($<70,0$)	$\frac{80,2 \pm 2,5^*}{26,8 \pm 2,1^{**}}$	$\frac{111,2 \pm 11,5^*}{64,5 \pm 4,6^{*,**}}$	$\frac{158,3 \pm 16,2^*}{81,1 \pm 5,4^{*,**}}$	$26,3 \pm 1,3$
Специфічний IgE, KU/L ($0 - 0,35$)	$\frac{2,36 \pm 0,04^*}{0,18 \pm 0,02^{**}}$	$\frac{7,97 \pm 0,1^*}{1,35 \pm 0,04^{*,**}}$	$\frac{34,5 \pm 3,6^*}{2,38 \pm 0,05^{*,**}}$	$0,1 \pm 0,01$
Загальний IgG, г/л	$\frac{16,8 \pm 1,8}{17,0 \pm 1,9}$	$\frac{16,3 \pm 1,8}{16,7 \pm 1,8}$	$\frac{15,9 \pm 1,7}{16,7 \pm 1,8}$	$14,1 \pm 1,1$
Специфічний IgG, KU/L	$\frac{7,31 \pm 0,7}{15,36 \pm 0,8^{*,**}}$	$\frac{4,41 \pm 0,2}{10,04 \pm 0,3^{*,**}}$	$\frac{0,30 \pm 0,03}{6,01 \pm 0,3^{*,**}}$	$0,1 \pm 0,02$

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - $p < 0,05$ між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - $p < 0,05$ між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

Слід зазначити, що тільки у хворих підгрупи 2А+ після закінчення терапії рівень загального та специфічного IgE знизився до показників осіб контрольної групи, а рівень специфічного IgG був значно вищий, ніж у підгрупах 2Б+ та 2В+.

Після проведеної терапії у підгрупі 2А+ також покращились показники Т-ланки імунітету, у периферичній крові декілька зріс вміст CD3⁺-, CD4⁺- кл. та бласттрансформуюча здатність Т-клітин, які на кінець терапії відповідали значенням контрольної групи. У пацієнтів підгруп 2Б+ і 2В+ достовірних зрушень у Т-ланці імунітету після проведеної терапії не відбувалось. Залишався достовірно знижений вміст CD3⁺-, CD4⁺- кл. у периферичній крові та низька функціональна активність Т-лімфоцитів у порівнянні із групою контролю (p<0,05).

Під впливом АСІТ та Поліоксидонія у хворих підгрупи 2А+ спостерігалось повне відновлення основних показників фагоцитарної активності лейкоцитів крові (ФЧ, ФІ, сп. НСТ-тест) (табл. 9).

У хворих підгруп 2Б+ і 2В+, які отримували на 1 етапі базисну терапію у поєднанні з АСІТ або тільки базисну терапію, зазначені показники залишались достовірно нижчими, ніж відповідні показники осіб контрольної групи.

Таблиця 9

Показники фагоцитарної ланки імунітету хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання до та після АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм

Показники	Підгрупи хворих			Контрольна група
	2А+	2Б+	2В+	
ФЧ, %	$\frac{49,3 \pm 2,7^*}{61,9 \pm 2,9^{**}}$	$\frac{42,2 \pm 2,7^*}{50,9 \pm 2,9^{*,**}}$	$\frac{42,0 \pm 2,7^*}{47,3 \pm 2,9^{*,***}}$	60,5 ± 2,5
ФІ	$\frac{2,4 \pm 0,3^*}{3,9 \pm 0,4^{**}}$	$\frac{2,0 \pm 0,2^*}{3,0 \pm 0,2^{*,**}}$	$\frac{1,9 \pm 0,2^*}{2,0 \pm 0,3^*}$	3,7 ± 0,4
НСТ, сп.	$\frac{7,0 \pm 1,8}{7,0 \pm 1,8}$	$\frac{6,9 \pm 1,8}{7,0 \pm 1,8}$	$\frac{6,9 \pm 1,8}{7,0 \pm 1,8}$	6,3 ± 1,8
НСТ, ст.	$\frac{11,9 \pm 1,5^*}{16,0 \pm 1,6^{**}}$	$\frac{10,1 \pm 1,4^*}{12,6 \pm 1,5^{*,**}}$	$\frac{10,6 \pm 1,3^*}{11,1 \pm 1,5^{*,**}}$	15,8 ± 1,4

Примітки: над рисою – показники до проведення терапії, під рисою – показники після проведеної терапії, * - p<0,05 між показниками хворих та осіб контрольної групи; ** - p<0,05 між показниками до та після проведеної терапії; БТ – базисна терапія; АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія.

У пацієнтів усіх трьох підгруп (2А+, 2Б+, 2В+) після проведеної терапії спостерігалась виражена тенденція до нормалізації цитокинового статусу. Повне відновлення спостерігалось лише у хворих підгрупи 2А+, які на 1 етапі терапії отримували АСІТ у поєднанні з Імодином. У цих пацієнтів спостерігалось зниження до показників осіб контрольної групи рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПа, ІЛ-4 та ІЛ-13, нормалізація співвідношення ІЛ-4/ІНФγ. Також у хворих групи 2А+ спостерігалось відновлення лейкограми крові та зниження рівнів гістаміну та серотоніну до меж осіб контрольної групи. У пацієнтів підгруп 2Б+ та 2В+, які на 1 етапі отримували БТ у поєднанні з АСІТ або БТ, відновлення в повній мірі лейкограм та біохімічних показників крові та цитокинового статусу не відбувалось.

Узагальнюючи дані можна констатувати, що застосування на другому етапі АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Поліоксидонієм дозволяє у хворих, які на попередньому етапі отримували АСІТ у поєднанні з Імодином, у повній мірі відновити імунореактивність організму, знизити до рівня показників здорових осіб рівень загального та специфічного IgE, стимулювати продукцію блокуючих алергенспецифічних IgG-антитіл, знизити до рівня здорових осіб концентрацію ЦК усіх розмірів у сироватці крові, відновити невідкориговану на першому етапі функціональну активність фагоцитарної ланки імунітету, відновити баланс у цитокиновій мережі.

Застосування тільки АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм без попереднього застосування АСІТ у поєднанні з Імодином не дозволяє у повній мірі скорегувати імунні розлади, які спостерігаються у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання.

Вплив АСІТ та АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм на клінічні прояви САРК у хворих із середньотяжким та тяжким перебігом. Було встановлено, що у хворих з середньотяжким перебігом САРК серед застосованої терапії (підгрупа 1А: базисна терапія у поєднанні з Імодином та АСІТ; підгрупа 1Б: базисна терапія у поєднанні з АСІТ; підгрупа 1В: базисна терапія) найкращий терапевтичний ефект спостерігався у підгрупі 1А. У цих хворих запропонована терапія у повній мірі нівелювала увесь комплекс проявів САРК (закладеність носу, свербіж, виділення з носу, свербіж повік, слезотеча), а також загально-клінічні симптоми: слабкість, стомлюваність, роздратованість, головний біль, порушення сну, занепокоєння.

У хворих підгруп 1Б та 1В клінічний статус після проведеної терапії у повній мірі не відновлювався.

У хворих з тяжким перебігом САРК запропонована терапія (підгрупа 2А: базисна терапія у поєднанні з Імодином та АСІТ; підгрупа 2Б: базисна терапія у поєднанні з АСІТ; підгрупа 2В: базисна терапія) виявила малу ефективність. У хворих усіх груп після проведеної терапії в різній мірі залишались окремі симптоми САРК та загальноклінічні симптоми.

Після проведення другого етапу терапії (АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм) у хворих підгрупи 2А+ спостерігалось повне зникнення клінічних симптомів САРК. У хворих підгруп 2Б+ та 2В+ вираженого терапевтичного ефекту не спостерігалось. Залишались клінічні прояви захворювання.

Отримані дані свідчать, що відновлення імунного статусу хворих на САРК середнього перебігу після проведення АСІТ у поєднанні з Імодином та хворих на САРК тяжкого перебігу після другого етапу у вигляді АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм корегується з відновленням клінічного статусу пацієнтів, зникненням клінічних проявів САРК та нормалізацією біохімічних показників крові гістаміну, серотоніну, діаміноксидази, які асоційовані з алергічними реакціями.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної задачі імунології та алергології, яка полягає у визначенні ефективності застосування неспецифічної та алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на сезонний алергічний ринокон'юктивіт до пилку амброзії та відновленні клінічного стану.

1. Проведені дослідження анамнестичних даних, структури супутньої патології, лабораторних показників показали, що САРК формується на тлі прогресуючої сенсibiliзації та алергізації організму, на якому реалізується прояв алергічних реакцій, що формують тяжкість перебігу САРК, і силу імунної відповіді на різноманітні екзоалергени, що визначають типи імунopatологічних реакцій організму у даного контингенту хворих. Встановлено, що середньотяжкий та тяжкий перебіг САРК спостерігається у хворих, які мають в анамнезі часті інфекційні захворювання дихальної системи (ГРЗ, гострий бронхіт, пневмонія), супутньої патології ШКТ (хронічний гастрит, хронічний гастродуоденіт, хронічний холецистит, дисбактеріоз кишківника), ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, отит) та сенсibiliзацію до харчових продуктів.

2. Розвиток САРК середньотяжкого та тяжкого перебігу відбувається на тлі підвищеного вмісту у периферичній крові еозинофілів і базофілів, у сироватці гістаміну та серотоніну, зниження рівня ДАО, розладів в імунній системі, які стосуються порушень у Т-ланці імунітету, зниження вмісту у крові CD3⁺- і CD4⁺- клітин, бласттрансформуючої здатності Т-лімфоцитів, порушень у співвідношенні Th1 / Th2 і переважання Th2 імунного реагування на пилок амброзії, порушень у цитокіновій мережі, розвитку дисбалансу між про- та протизапальними цитокінами, значного підвищення концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНПа і ІЛ-4, зниження рівнів ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФγ, які є активаторами Th1 імунного реагування та дисбалансу між ІЛ-4 та ІНФγ.

3. Визначені розлади у хворих із тяжким перебігом захворювання більш глибокі, ніж у хворих із середньотяжким перебігом захворювання. У хворих з тяжким перебігом на відміну від хворих із середньотяжким перебігом спостерігаються порушення і у фагоцитарній ланці імунітету. У хворих з тяжким перебігом знижена як поглинаюча активність фагоцитів, так і їх спроможність в індукції активних форм кисню. У хворих з тяжким перебігом відзначається зростання рівня низькомолекулярних ЦІК, у хворих з середньотяжким перебігом – переважно високомолекулярних ЦІК, які у меншій мірі токсичні ніж низькомолекулярні.

4. Доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК із середньотяжким перебігом АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм. Застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин та Поліоксидонієм сприяє більш динамічному зниженню рівня загального та специфічного IgE та зростанню у більш високих

значеннях блокуючих IgG антитіл, ніж застосування окремо АСІТ. Застосування тільки АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм без попереднього застосування АСІТ у поєднанні з Імодином не дозволяє у повній мірі скорегувати імунні розлади, які спостерігаються у хворих на САРК з тяжким перебігом захворювання.

5. Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з Імодином у хворих з середньотяжким перебігом дозволяє у повній мірі відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокиновий стан, застосування АСІТ у поєднанні з Імодином та Поліоксидонієм у хворих з тяжким перебігом дозволяє скорегувати розлади у Т-клітинній та фагоцитарній ланках імунітету та цитокиновій мережі.

6. Застосування комбінованої схеми терапії, що містить імуномодулятори Імодин та Поліоксидоній не тільки компенсує, але й перевищує фармакологічний потенціал базисної терапії, що призводить до посилення контролю симптомів захворювання, нормалізації лабораторних показників, покращення якості життя, мінімізації ризику виникнення побічних ефектів, що робить можливим досягнення тривалої клінічної ремісії захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою попередження формування прогресуючої сенсibilізації та алергізації організму хворих на САРК рекомендовано проведення своєчасного етіопатогенетичного лікування супутньої патології ЛОР-органів, дихальної системи та шлунково-кишкового тракту.

2. Хворим на САРК запропоновано проведення молекулярної алергокомпонентної діагностики алергії, яка дозволяє виявляти сенсibilізацію не до екстракту алергену амброзії, а до його головних та мінорних алергенних молекул. Такий підхід до діагностики алергії підвищує ефективність застосування АСІТ.

3. Хворим на САРК рекомендовано проведення дослідження клітинної, гуморальної, неспецифічної ланок імунітету та цитокинової мережі з метою індивідуалізованого підбору імуномодуючих препаратів для підвищення ефективності терапії.

4. Для підвищення ефективності лікування хворих на САРК запропоновано та розроблено алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання та характеру імунних розладів.

5. При лікуванні хворих на САРК із середньотяжким перебігом пропонується застосування АСІТ у поєднанні з неспецифічним імуномодулятором Імодин, у хворих на САРК з тяжким перебігом – на першому етапі АСІТ у поєднанні з Імодином, на другому етапі терапії – АСІТ у поєднанні з Поліоксидонієм.

6. З метою підвищення ефективності АСІТ, рекомендовано використовувати алергени стандартизовані за головними алергенними білками. У випадку сенсibilізації до алергенів амброзії бажано застосовувати високоочищений білок амброзії (Amb a1).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ
Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації
Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы у больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 1. С. 52–58. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті).

2. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 2. С. 51–59. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті).

3. Шуляк М. А., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Бондаренко Т. М., Кравченко О. В. Влияние препарата «Иммодин» на показатели клеточного иммунитета та циркулюючі імунні комплексы у хворих поліпозним риносинуситом з цілорічним алергічним ринітом. *Фітотерапія*. 2013. № 3. С. 37–40. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті).

4. Кузнецов А. Г. Влияние Полиоксидония на показатели клеточного иммунитета у больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце амброзии на фоне хронического бескаменного холецистита. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2013. № 3. С. 40–46.

5. Кузнецов О. Г. Клінічна характеристика хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт (САРК). Анамнестичні дані та структура супутньої патології. *Імунологія та алергологія : наука та практика*. 2020, № 2. С. 72–81.

6. Кузнецов О. Г. Стан імунної системи та характер імунних розладів у хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з середньотяжким та тяжким перебігом. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В. Н. Каразіна*. Серія : Медицина. 2020. № 39. С. 60–68.

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

7. Кузнецов А. Г. Уровень циркулирующих иммунных комплексов и фагоцитарной активности моноцитов при поллинозе с сенсibilизацией к пыльце амброзии, который протекает на фоне хронического бескаменного холецистита. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2015. № 1 (13). С. 95–103.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації
(тези доповідей на наукових конференціях):

8. Кузнецов О. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Грем'яков А. В. Лікування алергічних ринітів в сучасних умовах. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 71–72. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).

9. Кузнецов А. Г., Осипова Л. С., Кузнецова Л. В., Гремяков В. А., Сольская Т. В. Особенности комплексной терапии хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей. *Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29–30 берез. 2012 р., м. Київ. Київ, 2012. С. 77–78. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).

10. Кузнецов О. Г. Вплив Поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсibiliзацією до пилку амброзії на фоні хронічного безкам'яного холециститу. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 28–29.

11. Кузнецов А. Г. Состояние иммунитета и коррекция нарушений у больных поллинозом с сенсibiliзацией к пыльце амброзии на фоне кишечного микробиоценоза и нарушения пищевого статуса. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 29–30.

12. Кузнецов А. Г. Специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсibiliзацией к пыльце амброзии. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 30–33.

13. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).

14. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г. Роль антигистаминной терапии у больных с аллергодерматозами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2014. Дод. № 1 : Мікробіологія та імунологія — перспективи розвитку в ХХІ столітті : тези доп. Міжнар. наук. конф., 10–11 квіт. 2014 р., м. Київ. С. 147–150. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).

15. Кузнецов А. Г. Инъекционная и сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце амброзии. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 51–53.

16. Кузнецов О. Г. Вплив поліоксидонію на показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсibilізацією до пилку амброзії. *Сучасна діагностика, лікування та профілактика імунозалежних та алергологічних захворювань* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 09–10 жовт. 2014 р., м. Київ. Київ, 2014. С. 54.

17. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсibilізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 47.

18. Кузнецов А. Г. Аллерген-специфическая иммунотерапия у больных поллинозом с сенсibilизацией к пыльце амброзии. *Бронхіальна астма, алергія, імунологія — сучасні досягнення та перспективи розвитку* : матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю з дня заснування каф. клін., лаб. імунології та алергології НМАПО імені П. Л. Шупика, 26–27 берез. 2015 р., м. Київ. Київ, 2015. С. 48–50.

19. Юркіна А. В., Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г. Особливості системного імунітету у хворих на бронхіальну астму з різними фенотипами запалення при поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 11–12. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).

20. Кузнецов О. Г. Зміна показників клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсibilізацією до пилку амброзії під впливом імунотерапії. *Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій* : матеріали Наук.-практ. конф. (тези доп.), 23–24 листоп. 2016 р., м. Київ. Київ, 2016. С. 13–14.

21. Літус В. І., Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Бондаренко Т. М., Назар О. В., Єлізарова Т. О. Показники клітинного імунітету у хворих на поліноз із сенсibilізацією до пилку амброзії, який протікає на тлі хронічного безкам'яного холецистити. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2018. Дод. № 1 : Бронхіальна астма, алергія, клінічна та лабораторна імунологія — сьогодення та перспектива : матеріали (тези доп.) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю (до 100-річчя заснування Нац. мед. акад. післядипломної освіти імені П. Л. Шупика), 29–30 берез. 2018 р., м. Київ. Київ, 2018. С. 18–19.

(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні тез).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

22. Хоменко І. М., Кузнецова Л. В., Фролов В. М., Назаренко О. П., Кузнецов О. Г., Осипова Л. С. Вплив препарату поліоксидонію на показники системного імунітету у жителів, які постраждали від чорнобильської катастрофи та вирішення проблеми їх харчування радіоактивно чистими продуктами. *Імунологія та алергологія*. 2012. № 2. С. 108–114. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті).*

23. Осипова Л. С., Строкань А. М., Кузнецов О. Г., Літус В. І. Клінічний розбір хворого як форма проведення практичного заняття. *Імунологія та алергологія: перспективи розвитку: матеріали (тези) Наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 03–04 жовт. 2013 р., м. Київ. Київ, 2013. С. 73–75. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез).*

24. Кузнецова Л. В., Литус В. И., Кузнецов А. Г. Использование Immufix (Wellmune®Бета-глюкана) в комплексном лечении аллергологических пациентов. *Імунологія та алергологія: наука та практика*. 2013. № 2. С. 79–88. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу статті).*

25. Кузнецова Л. В., Бабаджан В. Д., Пілецький А. М., Романюк Л. І., Літус В. І., Літус О. І., Хоменко І. М., Кузнецов О. Г., Назаренко О. П., Єлізарова Т. О. Оцінка антигістамінних лікарських засобів при лікуванні хворих на алергодерматози : метод. рек. Київ, 2013. 31 с. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділів)*

26. Кузнецова Л. В., Кузнецов А. Г., Юркина А. В., Бондаренко Т. Н. Современные аспекты диагностики и лечения аллергического ринита: значение эозинофильного катионного белка в диагностике и мониторинге лечения персистирующего аллергического ринита. *Здоров'я України : мед. газета*. 2013. № 4 (24), Пульмонологія, алергологія, ринологія. С. 26. *(Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті).*

27. Кузнецова Л. В., Кузнецов О. Г., Юркіна А. В., Кравченко О. В. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на поліноз до і після лікування ACIT+Immufix Wellmune®@бета-глюкан. *Імунологія та алергологія: наука та*

практика. 2013. № 3. С. 28–34. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті).

28. Кузнецова Л. В., Літус В. І., Кузнецов О. Г., Бабаджан В. Д., Осипова Л. С. Оцінка дії антигістамінних препаратів хінуклідинового походження з використанням адаптолу для лікування хворих на алергодерматози: метод. рек. Київ, 2017. 34 с. (Особисто здобувачем був виконаний підбір хворих для дослідження, проведено лабораторні та клінічні обстеження, здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, участь у написанні розділу).

29. A. Nazarenko, G. Nazarenko, A. Kuznetsov Approach to Treatment of Allergy to *Alternaria alternate* in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Perennial Allergic Rhinitis *IJBM (International Journal Boimedicine)*. 2015. Volume 5. issue 2. P. 71 – 75. (Особисто здобувачем був виконаний огляд літератури збір матеріалу, здійснений аналіз отриманих результатів, участь у написанні статті).

АНОТАЦІЯ

Кузнецов О. Г. – Ефективність застосування в корекції імунних розладів алергенспецифічної імунотерапії та діалізату лейкоцитів у хворих на алергічний риніт у поєднанні з алергічним кон'юнктивітом. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 «Імунологія та алергологія». – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України, Київ; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Міністерство освіти і науки України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена визначенню ефективності застосування алергенспецифічної імунотерапії у корекції імунних розладів хворих на САРК.

Робота базується на аналізі дослідження та лікування 120 хворих на сезонний алергічний ринокон'юнктивіт з середньотяжким (58 хворих) та тяжким (62 хворих) перебігом з сенсibiliзацією до пилку амброзії.

На основі отриманих результатів удосконалені засоби імунотерапії хворих на САРК та розроблений алгоритм терапії з урахуванням тяжкості перебігу захворювання.

Доведено, що застосування АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами у хворих з середньотяжкою формою дозволяє відновити Т-клітинну ланку імунітету та цитокіновий стан.

Обґрунтовано та доведено ефективність застосування у корекції імунних розладів хворих на САРК АСІТ у поєднанні з імуномодуляторами Імодин на першому етапі та Поліоксидонієм – на другому етапі терапії.

З метою підвищення ефективності АСІТ, рекомендовано використовувати алергени стандартизовані за головними алергенними білками. У випадку

сенсibilізації до алергенів амброзії бажано застосовувати високоочищений білок амброзії (Amb a1).

Ключові слова: сезонний алергічний ринокон'юнктивіт, імуномодулятор, Імодин, Поліоксидоній, алергенспецифічна імунотерапія.

ABSTRACT

Kuznetsov O. G. - Efficacy in the correction of immune disorders ASIT and leukocyte dialysate in patients with allergic rhinitis in combination with allergic conjunctivitis. – Qualification research as manuscript.

The thesis for the scientific degree of Candidate of medical science in the speciality 14.03.08 «Immunology and allergology». – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, the Ministry of Health of Ukraine. - Kyiv; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, 2021.

The dissertation is devoted to determining the effectiveness of non-specific and allergen-specific immunotherapy in the correction of immune disorders in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (SARC).

Based on the obtained results, the means of immunotherapy of patients with SARC were improved and an algorithm of therapy was developed taking into account the severity of the disease and the nature of immune disorders.

The main objectives of the study were: to determine the anamnestic data and concomitant pathology that occurs in patients with SARC and forms the background for sensitization of the body; to determine the nature of immune disorders in patients with SARC with moderate and severe course; to establish the cytokine state of patients with SARC with moderate and severe course; to develop an algorithm for immunotherapy of patients with SARC, taking into account the form of the disease and the nature of immune disorders; to investigate the effectiveness of non-specific immunomodulators Imodin and Polyoxidonium in combination with ASIT in the correction of immune disorders in patients with moderate and severe disease; to study the effect of immunotherapy on the clinical course of the disease in persons with severe and moderate SARC.

Immunotherapy of patients with SARC was improved and an algorithm of therapy was developed taking into account the severity of the disease and the nature of immune disorders. For the first time, the effectiveness of the use in the correction of immune disorders of patients with SARC with moderate ASIT in combination with nonspecific immunomodulator Imodin, in patients with SARC with severe - in the first stage of ASIT in combination with Imodin in combination with Imodin with Polyoxidonium.

Allergic conjunctivitis is considered to be the leading clinical manifestation of SAR. A combination of SAR and conjunctivitis is clinically important. Diagnosis of SAR is based on history, characteristic clinical symptoms, skin tests with allergens and detection of allergen-specific antibodies of immunoglobulin class E (IgE).

The main goal of SAR therapy is to alleviate the symptoms of the disease.

Drug therapy of SAR includes the use of different groups of drugs - antihistamines, membrane stabilizers, glucocorticosteroids, antileukotriene drugs, anti

IgE drugs. Today, stepwise therapy of SAR is widespread, which involves changing the regimens of drugs according to the severity of symptoms to reduce uncontrolled intake and side effects of treatment.

In addition to the action of allergens in patients with SAR with AC aged 5 to 50 years with a disease history of up to 10 years and in the absence of known general contraindications to allergists, it is necessary to use specific immunotherapy (ASIT) with pollen allergens.

Proper diagnosis of SAR with AC and assessment of the severity of the disease are necessary to begin treatment. It is important to detect comorbidities such as conjunctivitis, bronchial asthma.

The drug "Imodin" refers to immunotropic drugs, which include low molecular weight substances derived from dialysate of peripheral blood leukocytes. The tool contains biologically active substances that are able to normalize specific cellular immunity. The active substances that are part of the drug "Imodin" affect the proliferation and differentiation of different cell types, ie maturation to the stage when they are able to function.

The indication for the use of the drug "Imodin" is an immunodeficiency condition with impaired cellular immunity in adults and children over 6 months of age. 1 dose contains the amount of active substance contained in 200 million donor leukocytes. Cellular immunity is monitored during treatment.

Polyoxidonium is a polymer physiologically active compound that has a pronounced immunotropic effect. The chemical structure of the active substance of this drug is a copolymer of N-oxy-1,4-ethylene-piperazine and (N-carboxyethyl) -1,4-ethylenepiperazine bromide with a molecular weight of 100 CD. Experimental studies have shown that the targets for the pharmacological action of polyoxidonium are most likely cells of the phagocytic system: monocytes/macrophages and neutrophils.

Using the method of flow cytometry, it is shown that this immunomodulator at 37°C interacts with almost all cells of the immune system: lymphocytes, neutrophils and monocytes, but enters the cell only neutrophils and monocytes and practically does not enter lymphocytes.

Key words: seasonal allergic rhinoconjunctivitis, immunomodulator, Imodin, Polyoxidonium, allergen-specific immunotherapy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЗ – алергічні захворювання
АСІТ – алергенспецифічна імунотерапія
БТ – базисна терапія
САРК – сезонний алергічний ринокон'юктивіт
ДАО – діаміноксидаза
ГК – глюкокортикоїди
ЕЗС (SAE) – ентеротоксин золотистого стафілококу
ЕКБ (ЕСР) – еозинофільний катіонний білок
ЗС (SA) – золотистий стафілокок
ІМ – імуномодулятори
КУА/л (kUA/l) – кіло юніт (одиниця виміру)
МА – молекулярна алергодіагностика
МО/мл (IU/ml) – МО, міжнародна одиниця (міра речовини)
МСМ – молекули середньої маси
САГ – термін «суперантиген»
САР – сезонний алергічний риніт
САРК – сезонний алергічний ринокон'юктивіт
СБА (SPA) – стафілококовий білок (протеїн) А
С-РР – С-реактивний протеїн
СЕ (SE) – стафілококовий ентеротоксин
СЕА (SEA) – стафілококовий ентеротоксин А
СЕВ (SEB) – стафілококовий ентеротоксин В
ТЕС – загальна кількість еозинофілів
ФАМ – фагоцитарна активність моноцитів
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси
ЦК – цитокіни
HLA (human leukocyte antigen) – людський лейкоцитарний антиген